

**Process for obtaining 3-2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H- pyrido-[1,2-a]pyrimidine-4-one**

**Patent number:** ES2074966  
**Publication date:** 1995-09-16  
**Inventor:** DALMASES BARJOAN PERE (ES); MARQUILLAS OLONDRIZ FRANCISCO (ES); HUGUET CLOTET JOAN (ES); BOSCH ROVIRA ANNA (ES); DEL CASTILLO NIETO JUAN (ES); CALDERO GES JOSE (ES)  
**Applicant:** VITA INVEST SA (ES)  
**Classification:**  
- international: C07D471/04; C07D261/20; C07D211/28; A61K31/42; A61K31/505; A61K31/445  
- european:  
**Application number:** ES19940000252 19940211  
**Priority number(s):** ES19940000252 19940211

**Also published as:**

 FI950579 (A)  
 SK281752B (B6)  
 RU2123004 (C1)  
 PT101654 (B)  
 PL181420B (B1)

more >>

**Report a data error here**

**Abstract of ES2074966**

Process for obtaining 3-2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-ethyl-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H- pyrido-[1,2-a]pyrimidine-4-one The process comprises reacting 3-(2-aminoethyl)-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-4-one of formula II with compounds of general formula III where Y and Z are projecting groups which may be the same or different such as halogen or an alkyl or aryl sulphonyloxy group in the presence of an appropriate solvent and base to provide 3-2-[4-6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]-ethyl-2-methyl- 6,7,8,9-tetrahydro-4Hpyrido [1,2-a] pyrimidine-4-one of general formula I. The said compound has pharmaceutical applications on account of its antipsychotic properties. Products of formulae II and III which are necessary for the performance of this invention are also claimed.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: **ES 2 074 966**

⑫ Número de solicitud: **9400252**

⑬ Int. Cl.º: C07D 471/04, C07D 261/20  
//C07D 211/28, A61K 31/42  
A61K 31/505, A61K 31/445

⑭

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: **11.02.94**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.95**

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**16.09.95**

⑱ Solicitante/s: **Vita-Invest, S.A.**  
**C. Fontsa, 12-14**  
**Sant Joan Despi, Barcelona, ES**

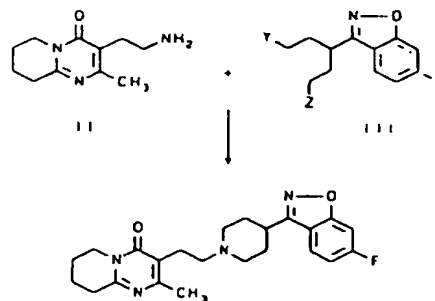
⑲ Inventor/es: **Dalmases Barjoan, Pere;**  
**Marquillas Olondriz, Francisco;**  
**Huguet Clotet, Joan;**  
**Bosch Rovira, Anna;**  
**Del Castillo Nieto, Juan Carlos y**  
**Caldero Ges, Jose María**

⑳ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

㉑ Título: **Procedimiento para la obtencion de 3-2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil-2-metil-6, 7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a] pirimidin-4-ona.**

㉒ Resumen:

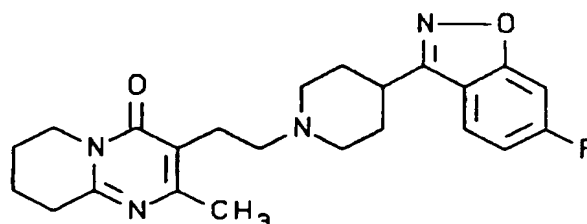
Procedimiento para la obtención de 3 - 2 - [4 - (6 - Fluoro - benzo[d]isoxazol - 3 - Il) - Piperidin - 1 - Il - ] - Etil - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2, - a] - Pirimidin - 4 - ona.  
El procedimiento consiste en hacer reaccionar la 3 - (2 - aminoetil) - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona, de fórmula II, con compuestos de fórmula general III, donde Y y Z son grupos salientes, iguales o distintos entre sí, tales como halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, en presencia de un disolvente y una base adecuados, para proporcionar la 3 - 2 - [4 - 6 - fluoro - benzo[d]isoxazol - 3 - il) - piperidin - 1 - il] - etil - 2 - metil - 6,7,8,9 - tetrahidro - 4H - pirido[1,2 - a]pirimidin - 4 - ona de fórmula general I. Dicho compuesto tiene aplicaciones farmacéuticas por sus propiedades antipsicóticas.  
Se reivindican asimismo los productos de fórmulas II y III, necesarios para el desarrollo de la presente invención.



DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de 3-2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

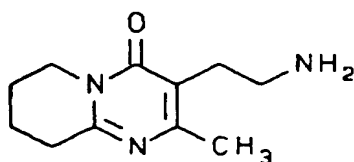
La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de la 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula I



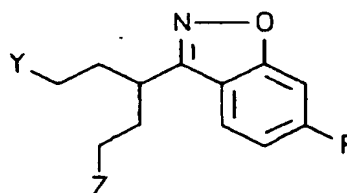
I

compuesto que tiene aplicaciones farmacéuticas por sus propiedades antipsicótica.

Asimismo son objeto de la presente invención la 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula II y los productos de fórmula general III, donde Y y Z son grupos salientes, tales como halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, pudiendo ser Y y Z iguales o distintos entre sí. Ambos productos son los intermedios reaccionantes en el procedimiento arriba mencionado.



II



III

Los productos II y III así como algunos de sus precursores no han sido descritos anteriormente.

Antecedentes de la invención

En la patente EP 196132 se describen cuatro procedimientos distintos para la obtención de la 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. Tres de ellos consisten en la formación del sistema de 2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona mediante distintos procesos de condensación y ciclación. El cuarto procedimiento consiste en la reacción de N-alkilación del 6-fluoro-3-(4-piperidinil)-benzo[d]isoxazol con la 3-(2-cloroetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona o análogos con distintos grupos salientes.

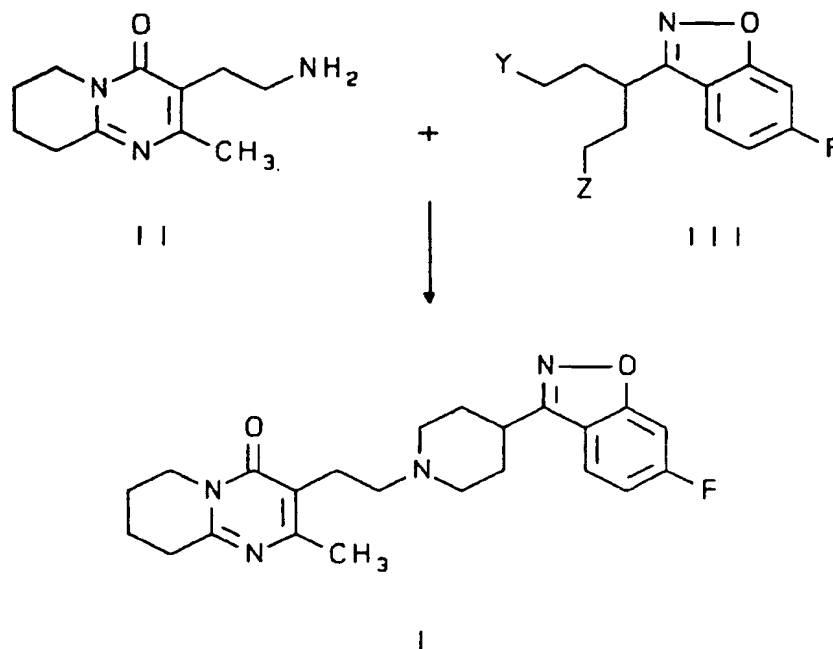
En las patentes ES 2006888 y ES 2006889 se describen sendos procedimientos que consisten en distintos tipos de ciclación final del anillo de isoxazol.

La construcción de N-alkil o N-aril piperidinas, en la que se fundamenta la presente invención, se halla descrita en la literatura química tanto por reacción de 1,5-dihalopentanos con aminas primarias (J. von Braun, Chem. Ber., 37, 3210 (1904); 39, 4351 (1906); 40, 3914 y 3930 (1907); 42, 2048 y 2052 (1909)), como por reacción de 1,5-bis-alkil o arilsulfoniloxipentanos y aminas primarias (K. Reynolds,

J. Amer. Chem. Soc., 72, 1597 (1950)).

**Descripción de la invención**

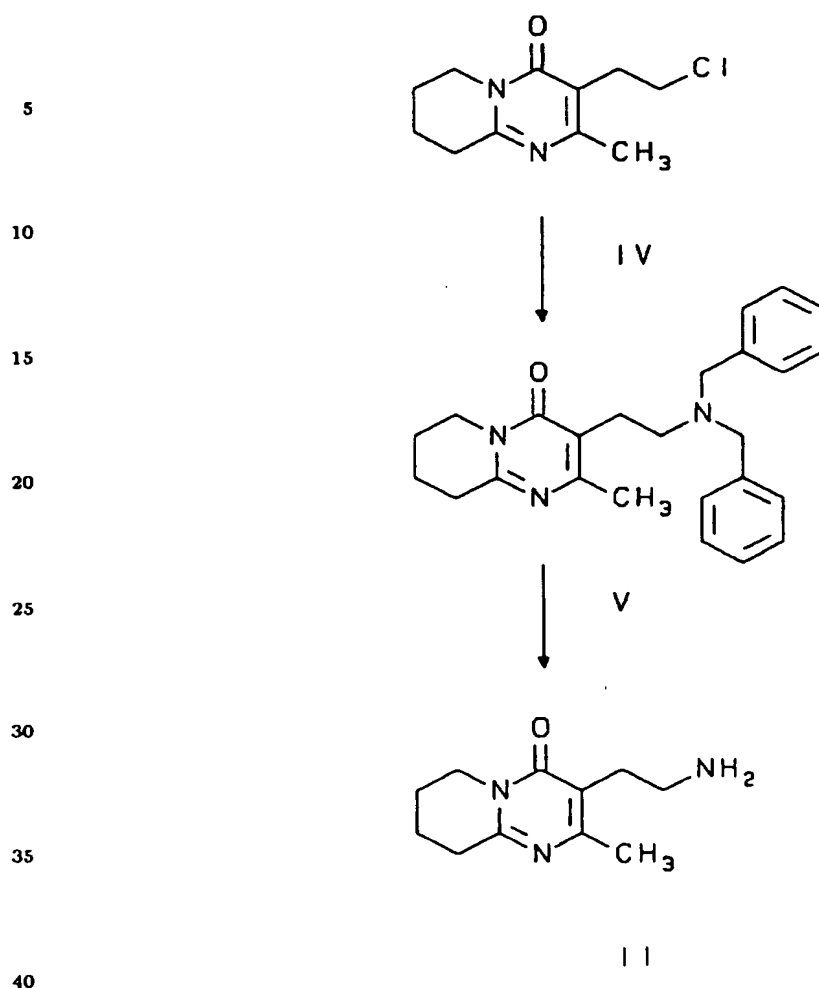
El procedimiento para la obtención de la 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula I, objeto de la presente invención, consiste en hacer reaccionar la 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula II con productos de fórmula general III, donde Y y Z son grupos salientes, tales como halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, pudiendo ser Y y Z iguales o distintos entre sí, según el esquema siguiente:



La reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, tal como un alcohol de bajo peso molecular como metanol, etanol, isopropanol o n-butanol, preferentemente etanol, o en disolventes apróticos polares como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona, de preferencia acetonitrilo, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, o inorgánica, tal como un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato alcalino y a una temperatura comprendida entre 40 y 120°C, de preferencia a unos 80°C. El producto I obtenido se aísla por los métodos convencionales y se purifica por recristalización.

Los compuestos de fórmulas II y III, necesarios para el desarrollo del procedimiento que se reivindica, no han sido descritos anteriormente y son también objeto de la presente invención.

La 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula II puede obtenerse según el esquema de síntesis siguiente:



La reacción de sustitución del cloro en la 3-(2-cloroetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (IV) (JP 52005797; H. Fujita, Ann. Rep. Sankyo Res. Lab. 29 75-98 (1977)) por dibencilamina para dar la 3-(2-dibencilaminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (V) se lleva a cabo en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona o metanol, en presencia de una base inorgánica, tal como un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato alcalino, o de una base orgánica, tal como trietilamina y a una temperatura comprendida entre 50 y 100°C, preferentemente entre 70 y 90°C. Adicionalmente puede introducirse un yoduro alcalino en el medio de reacción como catalizador.

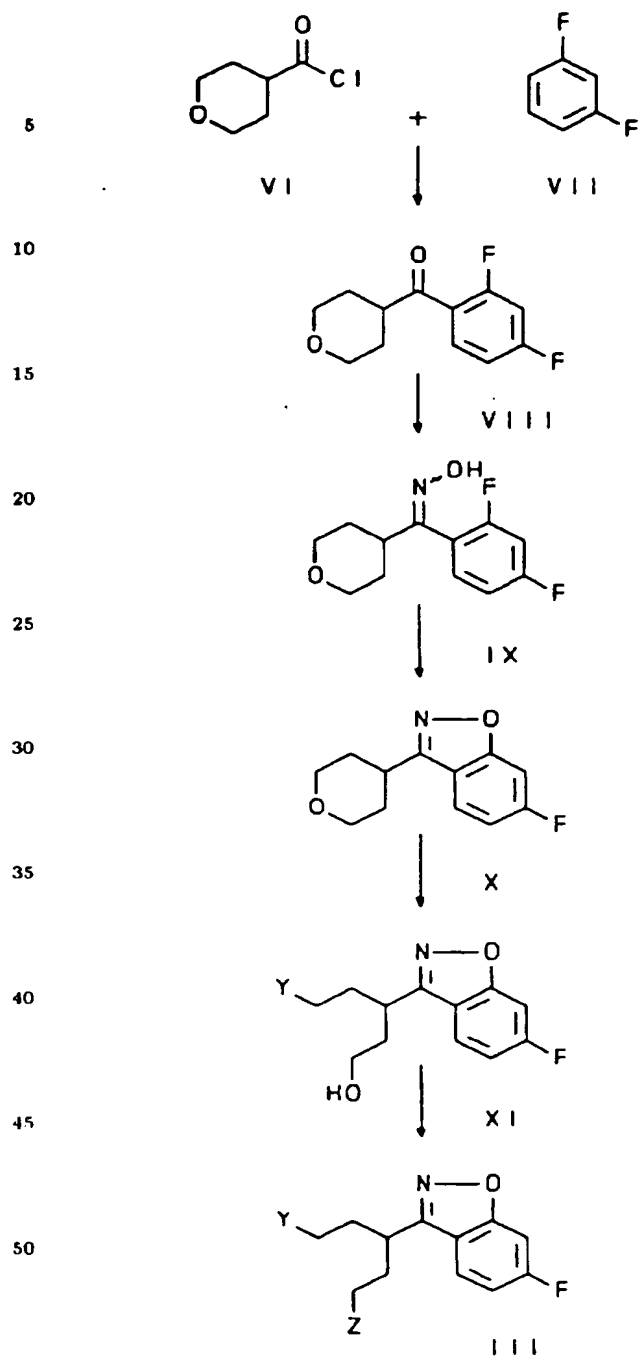
La hidrogenación de la 3-(2-dibencilaminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (V) para dar la 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula II se lleva a cabo en un disolvente inerte, tal como metanol, etanol, isopropanol o mezclas de dichos alcoholes con agua en distintas proporciones, a una temperatura comprendida entre 20 y 60°C, preferentemente entre 45 y 55°C y a una presión de hidrógeno comprendida entre 1 y 20 atmósferas, de preferencia a una presión ligeramente superior a la atmosférica, en presencia de un catalizador de paladio-carbono en una proporción entre el 5 y el 15% en peso respecto al producto de partida V. Los productos V y II se aíslan por los métodos convencionales y no requieren posterior purificación.

Los compuestos de fórmula general III pueden obtenerse según un esquema de síntesis de cinco pasos.

El cloruro de 4-tetrahidropiranocarbonilo (VI) (J. Gibson, J. Chem. Soc., 2525 (1930)) y el 1,3-difluorobenceno (VII) reaccionan en presencia de tricloruro de aluminio anhidro para dar el producto de acilación de Friedel-Crafts (2,4-difluoro-fenil)-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona de fórmula VIII, ya sea en un medio disolvente adecuado, tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano o actuando como disolvente un exceso del propio 1,3-difluorobenceno. La reacción se efectúa a una temperatura entre 40 y 85°C, preferentemente a unos 80°C. El producto se aísla por los métodos convencionales y se purifica por recristalización.

La obtención de la oxima del compuesto VIII se lleva a cabo por reacción del mismo con clorhidrato de hidroxilamina según los procedimientos clásicos (ver, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry" J. March, 4ª Edición, pág. 906). Se obtiene una mezcla (75:25) de los isómeros sin y anti de la oxima de la (2,4-difluorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona, de fórmula IX. Esta mezcla de isómeros se aísla por los métodos convencionales o, y bien se puede utilizar para la siguiente reacción sin separación previa de dichos isómeros, o bien se puede aislar la oxima sin mayoritaria por cromatografía de columna sobre gel de sílice.

(Ver página siguiente)



Y, Z = Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>-

Y y Z IGUALES O DISTINTOS ENTRE SI.

La ciclación de la mezcla de oximas IX o del correspondiente isómero sin al 6-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)benzo[d]isoxazol de fórmula X se realiza en un disolvente y en presencia de una base adecuados, como metanol, etanol y un hidróxido, carbonato o bicarbonato alcalino o bien tetrahidrofurano o dioxano y un hidruro o alcóxido alcalino. Se utiliza preferentemente metanol e hidróxido potásico. La reacción se lleva a cabo a temperaturas entre 50 y 100°C, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción. El producto X se aísla por los métodos convencionales. Se debe separar del isómero no reactivo de la oxima IX de partida por cromatografía de columna sobre gel de sílice si se había utilizado como producto de partida la mezcla de oximas.

- La apertura del éter tetrahidropiránflico en el 6-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)benzo[d]isoxazol (X) se efectúa utilizando diversidad de reactivos según la naturaleza de los grupos Y y Z que se deseen en los compuestos de fórmula general III. Así, por ejemplo, el tribromuro de fósforo en presencia de ácido bromhídrico o ácido fosfórico a 140°C (P. Volynskii, *Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim.* **11**, 2528 (1979), C.A. **92**, 128341 (1980)) proporciona directamente III (Y=Z=Br). El tratamiento de X ya sea con bromuro de acetilo en presencia de cloruro de zinc como catalizador (V.N. Odinov, *Khim. Prir. Soedin.* (2), 272-6 (1989)) o bien con bromuro magnésico anhidro en anhídrido acético (D.J. Goldsmith, *J. Org. Chem.* **40**, 3571 (1975)), seguido de saponificación del bromo-acetato obtenido con carbonato potásico en metanol a temperatura ambiente, proporciona el bromo-alcohol XI (Y=Br). Análogamente se obtiene XI (Y=I) por tratamiento de X con yoduro de acetilo en acetonitrilo a reflujo (A. Oku, *Tetrahedron Lett.* **23**, 681 (1982)), seguido por saponificación del yodo-acetato intermedio obtenido.

- Los halo-alcoholes de fórmula general XI se transforman en los productos de fórmula general III dihalogenados por tratamiento en los reactivos clásicos de halo-deshidroxilación de alcoholes, tales como cloruro de tionilo, tri y pentacloruro de fósforo, oxitricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo (ver, por ejemplo, "Advanced Organic Chemistry", J. March, 4ª Edición, pág. 433). Asimismo el tratamiento de los halo-alcoholes XI con un haluro de alquil o arilsulfonilo, tal como el cloruro de metanosulfonilo o de p-toluenosulfonilo, proporciona los correspondientes halo-metanosulfonatos o halo-p-toluenosulfonatos III.

### Parte experimental

#### Ejemplo 1

*3-(2-dibencilaminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (V).*

- A una disolución de 25 g (0,1104 moles) de 3-(2-cloroetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona en 125 mL de acetonitrilo se añaden 14 g (0,1666 moles) de bicarbonato sódico y 24 g (0,1218 moles) de dibencilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante 16 h. Se enfría a 5°C y se agita durante 30 min. a esa temperatura. Se filtra por succión, el sólido se suspende en 125 mL de agua y la mezcla se calienta a 60°C con agitación durante 1 h. Se deja enfriar la suspensión a temperatura ambiente y se agita durante 30 min. Se filtra el sólido por succión y se seca a vacío a 40°C. Se obtienen 35,7 g. de sólido blanco. Rdto.: 84%.

- Punto de fusión: 110-111°C.
- IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3020, 2980-2800, 1655, 1588, 1533, 1444, 1188, 744, 694.
- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ : 7,40-7,15 (sc, 10H; aromáticos)  
3,80 (t J=6, 2H;  $\text{CH}_2$  piridopirimidona)  
3,65 (s, 4H;  $\text{CH}_2$  bencilo)  
2,85 (t J=6, 2H;  $\text{CH}_2$  piridopirimidona)
- 2,70 (sc, 2H;  $\text{CH}_2$  etileno)  
2,60 (sc, 2H;  $\text{CH}_2$  etileno)  
2,10 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ )  
1,90 (sc, 4H;  $\text{CH}_2$  piridopirimidona).

# ES 2 074 966 A1

Análisis elemental:  $C_{25}H_{29}N_3O$  (P.M.: 387,53)

% Calculado: C-77,49 H-7,54 N-10,84

% Hallado: C-77,36 H-7,59 N-10,77

## Ejemplo 2

*3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona (II).*

A una suspensión de 20 g (0,0517 moles) de 3-(2-dibencilaminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona en 100 mL de etanol se añaden 2 g de Pd/C al 10% y con 50% de humedad. La mezcla se hidrogena a 45-50°C hasta absorción de unos 2,7 L de hidrógeno. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra el catalizador a través de decalite y se elimina el disolvente a vacío llegándose a un residuo aceitoso que cristaliza al tratar con heptano. Se seca a vacío a temperatura ambiente, obteniéndose 9,3 g de sólido blanco.

Rdto.: 88%.

Punto de fusión: 126°C.

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3322, 2944, 1655, 1588, 1527, 1322, 1194.

RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm): 3,90 (t J=6, 2H;  $CH_2$  piridopirimidona)  
2,85 (t J=7, 4H;  $CH_2$  piridopirimidona y  $CH_2$  etileno)  
2,70 (t J=7, 2H;  $CH_2$  etileno)  
2,30 (s, 3H;  $CH_3$ )  
1,90 (sc, 4H;  $CH_2$  piridopirimidona)  
1,70 (sa, 2H;  $NH_2$ , deut.).

Análisis elemental:  $C_{11}H_{17}N_3O$  (P.M.: 207,28)

% Calculado: C-63,74 H-8,27 N-20,27

% Hallado: C-63,69 H-8,26 N-20,35

## Ejemplo 3

*(2,4-difluorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona (VIII).*

A una suspensión agitada de 61,3 g (0,460 moles) de tricloruro de aluminio anhidro en 113 mL de 1,3-difluorobenceno se adicionan gota a gota 34,1 g (0,229 moles) de cloruro de 4-tetrahidropiranocarbonilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 20 h. Se deja enfriar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se vierte sobre 500 g de hielo y 50 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se extrae tres veces con 200 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa saturada de sal y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a vacío obteniéndose un aceite que cristaliza. Se recrystaliza de heptano, obteniéndose 41,4 g de sólido blanco. Rdto.: 80%.

Punto de fusión: 50-51°C.

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3054, 2964, 2845, 1680, 1605, 1485, 1421, 1093.

RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm): 7,85 (ddd, 1H; aromático)  
6,90 (m, 2H; aromático)  
4,05 (dt, 2H; H-eq- $\alpha$ -O-THP)  
3,50 (m, 2H; H-ax- $\alpha$ -O-THP)  
3,30 (m, 1H;  $CH-C=O$ )  
1,85 (sc, 4H; THP)

Análisis elemental:  $C_{12}H_{12}F_2O_2$  (P.M.: 226,22)

% Calculado: C-63,71 H-5,35 N-16,80

% Hallado: C-63,65 H-5,38 N-16,75

#### Ejemplo 4

*Oxima de la (2,4-difluorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona (IX).*

- 10 A una disolución de 31 g (0,137 mmoles) de (2,4 -difluorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona en 100 mL de etanol se añaden 10 g (0,144 moles) de clorhidrato de hidroxilamina disueltos en 50 mL de agua y 20 g (0,147 moles) de acetato sódico trihidrato. La solución resultante se calienta a reflujo durante 10 h. Se enfría la mezcla y se evapora el etanol a vacío. Se añaden 100 mL de agua, se enfría la suspensión resultante a 5°C y se filtra el sólido, que se lava con agua helada y se seca a 40°C. Se obtienen 32,24 g
- 15 de un sólido blanco que es una mezcla (3:1) de oximas *sin/anti*. Rdto.: 98%.

La oxima *sin* deseada se separa de su isómero por cromatografía sobre gel de sílice, utilizando heptano/acetato de etilo (7:3) como eluyente.

- 20 Punto de fusión. 115-116°C

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3323, 2936, 2850, 1617, 1505, 1421, 1110, 969, 845.

- 25 RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm): 8,10 (s, 1H; N-OH, deut.)  
7,15 (ddd, 1H; aromático)  
6,95 (m, 2H; aromático)  
4,00 (dt, 2H; H-eq- $\alpha$ -O-THP)  
3,40 (m, 2H; H-ax- $\alpha$ -O-THP)
- 30 2,70 (m, 1H; CH-C=O)  
1,70 (sc, 4H; THP)

Análisis elemental:  $C_{12}H_{13}F_2NO_2$  (P.M.: 241,63)

- 35 % Calculado: C-59,65 H-5,42 F-13,24 N-5,80  
% Hallado: C-59,61 H-5,48 F-13,19 N-5,82

#### Ejemplo 5

*6-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)benzo[d]isoxazol (X).*

- 10 g (0,0415 moles) de la oxima *sin* de la (2,4 -difluorofenil)-(tetrahidropiran-4-il)-metanona se añaden a una solución de 3 g (0,0454 moles) de hidróxido potásico del 85% en 100 mL de metanol. La mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a sequedad. Se añaden 50 mL de agua. La suspensión resultante se agita durante 15 min. y se filtra el sólido lavándolo bien con agua. El sólido blanco obtenido se seca a vacío a 40°C. Se obtienen 9,0 g de 6-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)benzo[d]isoxazol.
- 45

- 50 Rdto.: 98%.

Punto de fusión: 86-87°C

- 55 IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 2956, 2858, 1612, 1498, 1240, 1123, 840.

RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm): 7,65 (dd, 1H; aromático)  
7,25 (dd, 1H; aromático)  
7,05 (ddd, 1H; aromático)

60

4,10 (dt, 2H; Heq- $\alpha$ -O-THP)  
 3,60 (ddd, 2H; Hax- $\alpha$ -O-THP)  
 3,35 (m, 1H; CH-C=N)  
 2,10 (sc, 4H; THP)

5

Análisis elemental:  $C_{12}H_{12}FNO_2$  (P.M.: 221,23)

% Calculado: C-65,15 H-5,47 F-8,59 N-6,33

10 % Hallado: C-65,22 H-5,52 F-8,65 N-6,29

### Ejemplo 6

*3-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-5-yodopentan-1-ol (XI, Y=I).*

15

A 3,4 g (0,0154 moles) de 6-fluoro-3-(tetrahidropiran-4-il)benzo[d]isoxazol disueltos en 20 ml de acetonitrilo seco se añaden sucesivamente 8,147 g (0,054 moles) de yoduro sódico y 3,3 mL (0,0462 moles) de cloruro de acetilo. La mezcla se calienta a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno seco durante 8 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se vierte sobre una disolución de 20 g de metabisulfito sódico en 60 mL de agua. Se evapora el acetonitrilo a vacío y se extrae tres veces con 50 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 50 mL de solución acuosa saturada de sal y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo aceitoso se disuelve en 20 mL de metanol. Se añaden 2,13 g (0,0154 moles) de carbonato potásico anhidro y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añaden 7,8 mL de ácido clorhídrico 3N, se evapora el metanol a vacío y el residuo se reparte entre 20 mL de agua y 20 mL de diclorometano. Se separa la fase orgánica, que se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a sequedad a vacío. Se obtienen 3,54 g de un aceite de 3-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-5-yodopentan-1-ol. Rdto.: 66%.

El producto puede purificarse por cromatografía de columna sobre gel de sílice, utilizando heptano/acetato de etilo (7:3) como eluyente.

30

IR (KBr),  $cm^{-1}$ : 3400, 3100, 2950, 1615, 1500, 1280, 1120, 1050, 960, 840.

35

RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ (ppm):  
 7,75 (dd, 1H; aromático)  
 7,25 (sss, 1H; aromático)  
 7,10 (ddd, 1H; aromático)  
 3,65 (sc, 3H; CH-C=N y  $CH_2$ -OH)  
 3,15 (m, 2H;  $CH_2$ -I)  
 40 2,40 (m, 2H;  $CH_2$ - $CH_2$ -OH)  
 2,10 (m, 2H;  $CH_2$ - $CH_2$ -I)  
 1,70 (s, 1H; -OH, deut.)

45

Análisis elemental:  $C_{12}H_{13}FINO_2$  (P.M.: 349,14)

% Calculado: C-41,28 H-3,75 F-5,44 I-36,35 N-4,01

% Hallado: C-41,32 H-3,82 F-5,39 I-36,24 N-3,95

### 50 Ejemplo 7

*Metanosulfonato de 2-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodopentilo (III, Y=I, Z=-O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).*

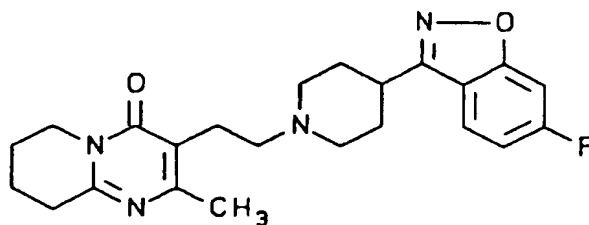
A una disolución de 3,533 g (0,01 moles) de 3-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-5-yodopentan-1-ol en 55 mL de diclorometano seco preenfriada a 0°C se añaden sucesivamente 2 mL (0,0143 moles) de trietilamina y 1,1 mL (0,0143 moles) de cloruro de metanosulfonilo en 10 mL de diclorometano. La mezcla se agita a 0-5°C durante 1 h. Se añaden 20 mL de agua, se decanta y se extrae dos veces la fase acuosa con 20 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan sucesivamente con 20 mL de ácido clorhídrico 1N y con 20 mL de solución acuosa saturada de sal. Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se 60 evapora el disolvente a sequedad, proporcionando 3,48 g de un aceite de metanosulfonato de 2-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodopentilo. Rdto.: 81%.

# ES 2 074 966 A1

- IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3090, 2930, 1615, 1350, 1175. 955. 820.
- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ :
- 7,75 (dd, 1H; aromático)
  - 7,30 (dd, 1H; aromático)
  - 7,15 (dd, 1H; aromático)
  - 4,20 (m, 2H;  $\text{C}-\text{H}_2-\text{O}_3\text{S}-$ )
  - 3,60 (m, 1H;  $\text{CH}-\text{C}=\text{N}$ )
  - 3,15 (m, 2H;  $\text{CH}_2-\text{I}$ )
  - 2,95 (s, 3H;  $\text{CH}_3-\text{SO}_3-$ )
  - 2,35 (sc, 4H;  $\text{cH}_2-\text{CH}_2-\text{I}$  y  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}_3\text{S}-$ )
- Análisis elemental:  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FINO}_4\text{S}$  (P.M.: 426,73)
- |              |         |        |        |         |        |        |
|--------------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|
| % Calculado: | C-36,59 | H-3,54 | F-4,45 | I-29,74 | N-3,28 | S-7,51 |
| % Hallado:   | C-36,62 | H-3,60 | F-4,50 | I-29,69 | N-3,33 | S-7,60 |
- Ejemplo 8
- 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona 3 (I).
- 20 g (0,08 moles) de 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona y 34,2 g (0,08 moles) de metanosulfonato de 2-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-4-yodo-pentilo se disuelven en 300 mL de acetonitrilo. Se añaden 17 g (0,2 moles) de bicarbonato sódico y la suspensión resultante se lleva a ebullición durante 6 h. Se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a vacío. Se añaden 300 mL de agua y la suspensión se lleva a ebullición durante 30 min con agitación.
- Se enfría a temperatura ambiente y se filtra el sólido ocre claro, que se lava con agua y se seca a  $50^\circ\text{C}$ . Tras recrystallizar el etanol se obtienen 26,3 g de 3-{2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil}-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, como sólido blanco. Rdo.: 80%.
- Punto de fusión:  $170^\circ\text{C}$
- IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3060, 2944, 2800, 1650, 1527, 1122.
- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta(\text{ppm})$ :
- 7,75 (dd, 1H; aromático)
  - 7,25 (dd, 1H; aromático)
  - 7,05 (ddd, 1H; aromático)
  - 3,95 (t, 2H;  $\text{CH}_2$  piridopirimidina)
  - 3,15 (sc, 3H; piper.)
  - 2,85 (t, 2H;  $\text{CH}_2$  piridopirimidina)
  - 2,75 (sc, 2H; etileno)
  - 2,55 (sc, 2H; etileno)
  - 2,30 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ )
  - 2,10 (sc, 4H; piper., piridopirim.)
  - 1,90 (sc, 6H; piper., piridopirim.)
- Análisis elemental:  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2$  (P.M.: 410,49)
- |              |         |        |        |         |
|--------------|---------|--------|--------|---------|
| % Calculado: | C-67,30 | H-6,63 | F-4,63 | N-13,65 |
| % Hallado:   | C-67,16 | H-6,70 | F-4,57 | N-13,72 |

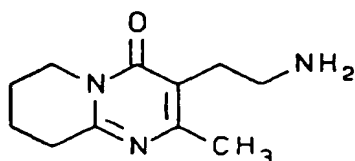
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-benzo[d]isoxazol-3-il)-piperidin-1-il]-etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula I

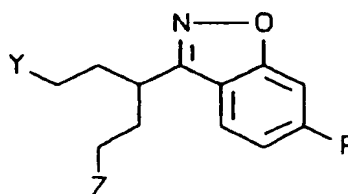


I

que consiste en hacer reaccionar la 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, de fórmula II, con compuestos de fórmula general III



II



III

donde Y y Z son grupos salientes, tales como halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, pudiendo ser Y y Z iguales o distintos entre sí, en presencia de un disolvente y una base adecuados.

2. Procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar, tal como un alcohol de bajo peso molecular, como metanol, etanol, isopropanol o n-butanol, preferentemente etanol, o en disolventes apróticos polares como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona, de preferencia acetonitrilo.

3. Procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, según las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, tal como una amina terciaria o heterocíclica, de preferencia trietilamina, o una base inorgánica, tal como un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato alcalino o una mezcla de ellos, preferentemente bicarbonato sódico.

4. Procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque la reacción se realiza a una temperatura comprendida entre 40 y 120°C, de preferencia a unos 80°C.

5. Procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona, según las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque en los compuestos de fórmula general III los dos grupos salientes Y y Z son preferentemente un átomo de yodo y un grupo metanosulfonilo.

6. La 3-(2-aminoetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona de fórmula II intermedio reaccionante en el producto para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona.

7. Productos de fórmula general III, donde Y y Z son grupos salientes, tales como halógeno o un grupo alquil o arilsulfonilo, pudiendo ser Y y Z iguales o distintos entre sí, intermedios reaccionantes en el procedimiento para la obtención de 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona según las reivindicaciones 1 a 5.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

⑪ ES 2 074 966

⑫ N.º solicitud: 9400252

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 11.02.94

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.º: C07D 471/04, 261/20 // C07D 211/28, A61K 31/42, 31/505, 31/445

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados   | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A         | ES-8506705-A (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED)<br>01.06.85<br>* Todo el documento * | 1-7                        |
| A         | EP-299349-A (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED)<br>18.01.89<br>* Todo el documento *  | 1-7                        |
| A         | EP-196132-A (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 01.10.86<br>* Todo el documento *                       | 1-7                        |

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe  
22.05.95

Examinador  
H. Aylagas Cancio

Página  
1/1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**